



별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

**This is to certify that the following application annexed hereto
is a true copy from the records of the Korean Intellectual
Property Office.**

출 원 번 호 : 특허출원 2004년 제 0088891 호
Application Number 10-2004-0088891

출 원 년 월 일 : 2004년 11월 03일
Date of Application NOV 03, 2004

출 원 인 : 주식회사 두산
Applicant(s) DOOSAN CORPORATION

2004 년 11 월 30 일

특 허 청

COMMISSIONER



【서지사항】	
궤류명	특허출원서
궤리구분	특허
궤산치	특허청장
궤출일지	2004.11.03
궤명의 명칭	파이토스핑고신 리포솜 조성물의 제조방법
궤명의 영문명칭	Method for preparing phytosphingosine liposome composition
출원인	
【명칭】	주식회사 두산
【출원인코드】	1-1998-000923-6
궤리인	
【성명】	김영철
【대리인 코드】	9-1998-000040-3
【포괄위임등록번호】	2002-054699-7
궤리인	
【성명】	최원현
【대리인 코드】	9-1998-000569-6
【포괄위임등록번호】	2002-054700-0
궤명자	
【성명의 국문표기】	김선기
【성명의 영문표기】	KIM,Sunki
【주민등록번호】	570625-1057054
【우편번호】	137-030
【주소】	서울 서초구 잠원동 신반포 7차아파트 302-402
【국적】	KR
궤명자	
【성명의 국문표기】	조상우
【성명의 영문표기】	CHO,Sangwoo
【주민등록번호】	631114-1821414
【우편번호】	137-042
【주소】	서울 서초구 반포2동 주공아파트 237-208
【국적】	KR

발명자]

7【성명의 국문표기】 이은옥

【성명의 영문표기】 LEE, Eunok

【주민등록번호】 630325-2063113

【우편번호】 137-030

【주소】 서울 서초구 잠원동 잠원현대아파트 101-905

【국적】 KR

발명자]

【성명의 국문표기】 양은희

【성명의 영문표기】 YANG, Eunhee

【주민등록번호】 781104-2017311

【우편번호】 142-101

【주소】 서울 강북구 미아1동 벽산아파트 108-2201

【국적】 KR

발명자]

【성명의 국문표기】 최명준

【성명의 영문표기】 CHOI, Myungjun

【주민등록번호】 631026-1907020

【우편번호】 122-020

【주소】 서울 은평구 녹번동 녹번2차현대아파트 201-107

【국적】 KR

주선권주장]

【출원국명】 KR

【출원종류】 특허

【출원번호】 10-2003-0079419

【출원일자】 2003.11.11

【증명서류】 미첨부

청구]

청구

특허법 제42조의 규정에 의한 출원, 특허법 제60조의 규정에 의한 출원심사를 청구합니다. 대리인

김영철 (인) 대리인

최원현 (인)

수수료]			
【기본출원료】	0	면	38,000 원
【가산출원료】	23	면	0 원
【우선권 주장료】	1	건	20,000 원
【심사청구료】	9	항	397,000 원
【합계】	455,000	원	

【요약서】

요약]

본 발명은 리포솜을 이용하여 물에 용해되지 않는 파이토스핑고신을 적게는 1%, 많게는 10%까지 안정화시킨 리포솜 조성물의 제조방법 및 그 리포솜 조성물을 합하는 화장품 조성물에 관한 것이다. 본 발명에 의한 파이토스핑고신 리포솜 조성물의 제조방법은, 파이토스핑고신을 물에 분산시킨 후 유산을 첨가하여 파이토스핑고를 용해시키는 제1단계: 인지질을 용매에 용해시키는 제2단계: 상기 제1단계에서 조된 용액과 상기 제2단계에서 제조된 용액을 혼합하는 제3단계: 상기 제3단계에서 성된 혼합물을 유효하는 제4단계: 및 상기 제4단계에서 유효된 혼합물을 압출하는 5단계를 포함하는 것을 특징으로 한다.

본 발명의 방법으로 제조된 파이토스핑고신 리포솜 조성물은 항균, 항염증, 피 재생 등의 파이토스핑고신 고유의 기능을 유지하면서 화장품에 고농도로 사용할 수 있어 사용상의 편리성을 제공할 뿐 아니라, 장기간 보관이나 저온보관에서 발생할 있는 파이토스핑고신의 침출현상을 제거한 안정성을 보유한 리포솜 용액을 제공할 있다. 또한, 본 발명에 사용되는 인지질은 라멜라를 형성하여 피부보습에 효과가 는 물질이기 때문에, 본 발명에 의한 제조방법으로 제조된 리포솜 조성물을 화장품 성물에 이용시 파이토스핑고신 고유의 기능 외에 보습기능이 강화되는 효과가 있다 또한, 스킨 제형 등에 희석시 투명 또는 반투명의 용액을 형성하여 현재까지 파이 스팅고신의 용해도 문제로 사용되지 못했던 스킨, 에센스등 수용성 화장품제형에 게 적용할 수 있으며, 파이토스핑고신 파우더를 사용하던 기존의 크림 제품 등에도 쉽게 적용할 수 있다는 장점을 가지고 있다. 본 발명에서 제조된 파이토스핑고신

포층은 그 크기가 100nm 미만으로 피부에 적용시 표피에 도포형식이 아닌 피부내부의 침투가 용이하여 파이토스펩고신의 전달체로서의 역할도 부가할 수 있다는 장점이 있다.

표도1
도 1

확인어}

이토스펩고신, 유산, 리포솜, 인지질

【명세서】

발명의 명칭]

파이토스핑고신 리포솜 조성물의 제조방법 {Method for preparing
tosphingosine liposome composition}

2면의 간단한 설명]

도 1은 본 발명에 의한 방법에 의해 제조된 파이토스핑고신 리포솜 조성물의 관
결과이다.

도 2는 본 발명에 의한 화장품 조성물의 관찰 결과이다.

발명의 상세한 설명]

발명의 목적]

발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술]

본 발명은 물에 녹지 않는 활성성분인 파이토스핑고신을 함유하는 수용성 조성
의 제조방법에 관한 것으로, 특히 활성성분이 리포솜에 의해 분산 안정성을 갖는
에 관한 것이다.

파이토스핑고신 (phytosphingosine)은 스펜고지질 (sphingolipid)의 일종으로 생
의 주요한 세포막 성분중의 하나로서 구조적인 기능과 함께 신호 전이체계의 신호
달물질로서 다양한 생물학적 기능을 가지는 생리활성 물질이다 (Okazaki et al.,
89; Kim et al., 1991). 파이토스핑고신과 이를 기본 골격으로하는 세라마이드류는
1. 화장품 산업에서 피부보습 기능과 손상된 피부보호막의 재생 등에 기능성 원료로서
용되기 시작하였다. 파이토스핑고신은 세라마이드에 비해 피부재생 및 항균, 항염

효과가 뛰어나 사용의 증가가 예상되고 있다. 파이토스펑고신은 최근 동물에서 사용하는 대신에 효모 발효에 의해 보다 손쉽게 얻을 수 있게 되었으나, 효모 발효에 얻어진 파이토스펑고신도 역시 용해도(solubility)가 나쁜 문제로 인하여 화장 및 제약 용도로 사용하는데 한계점을 가지고 있다. 더욱이 파이토스펑고신은 물에 전혀 용해되지 않으며 화장품 원료로 사용 가능한 이소 세틸알콜 등의 용매에도 1중량% 정도밖에 용해되지 않아 효능을 나타낼 수 있는 충분한 양의 기능성 화장품 원료를 사용하는데 어려움이 있으며 스킨 화장품과 같이 투명한 용액 상의 제품에는 사용하지 못하는 실정이다. 현재 화장품에서 사용하는 파이토스펑고신의 농도는 0.1~0.3량% 정도로도 충분한 효과를 나타내기 위한 농도인 0.5중량%에 미치지 못하여 원하는 효과를 충분히 얻기 어렵다. 결국 최적의 효과를 얻기 위해서는 파이토스펑고신을 고도로 용해시키고 장기간 안정화시킬 수 있는 방법이 필수적으로 개발되어야 한다.

파이토스펑고신과 같이 용해도가 낮은 물질을 가용화시키기 위해서는 마이셀, 노캡슐, 에멀전, 리포솜 같은 방법을 사용하는데, 어떤 방법을 선택하느냐는 그 용나 사용가능한 물질 등에 따라 결정될 수 있다. 리포솜을 용해도가 낮은 활성물질 용해시키는 데에 이용한 예로는 공개특허 특2002-0032577호(발명의 명칭 '피부지함량 조절을 위한 조성물 및 방법'), 공개특허 특2000-0075480호(발명의 명칭 '고분용성의 활성 성분을 함유한 수용성 약학적 조성물') 등이 있다. 리포솜은 리포솜조에 사용되는 인지질이 천연소재라는 장점 뿐 아니라 라멜라 구조를 형성하여 피부 보습에 효과가 있다는 것이 알려져 있다. 리포솜은 하나 이상의

질 이중층으로 둘러싸인 구형의 수용성 입자로, 크기는 수십 nm에서 수마이크로까
로 목적에 따라 다양하게 사용될 수 있다. 리포솜은 수용성 물질과 지용성 물질을
두 포집할 수 있고 제조가 용이하고 크기를 조절하여 활성물질을 전달할 수 있는
의 장점이 있어 제약이나 화장품에 많이 응용되고 있으며, 난용성 활성물질의 가용
및 전달에 많은 연구가 이루어지고 있다. 이러한 리포솜을 화장품에 응용하여 용
도가 낮은 활성 물질을 안정화시키는 것이 필요하다. 또한 작은 크기의 리포솜을
용하여 피부 침투를 용이하게 할 수 있다는 장점이 있어, 고농도의 파이토스펑고신
포함하는 100nm 이하의 크기가 작은 리포솜을 제조하여 현재 파이토스펑고신의 사
이 제한되고 있는 수용성 화장품에 사용 가능하게 하는 것과 기존 크림제품 등에
용하기 용이하게 하는 사용상의 편의성 외에 피부 침투를 용이하게 하여 그 효능을
대화시키고자 하였다.

파이토스펑고신을 수용상에서 고농도로 용해시킨 예로는 등록특허 제10-0343885
(파이토스펑고신의 수용액의 제조 방법)이 있다. 그러나, 파이토스펑고신을 유산과
드나무 껍질 추출액으로 용해시킨 경우는 오랜시간 보관시 침전이 발생하는 문제가
다.

【발명이 이루고자 하는 기술적 과제】

이에 본 발명자들은 수용액 상태로 안정한 파아토스펑고신 용액을 제조하려고
구하던 중에, 은 상기와 같은 문제점을 해결하고자 하는 것으로서, 본 발명의 목적
용해도가 낮은 파이토스펑고신을 물에 고농도로 장기간 안정적으로 용해시

으로써 스킨 화장품과 같은 투명한 용액상의 제조회까지도 파이토스펩고신을 고농도로 함유할 수 있도록 하는 것이다.

발명의 구성 및 작용】

상기와 같은 목적을 달성하기 위하여, 본 발명에 의한 파이토스펩고신 리포좀 성분의 제조방법은, 파이토스펩고신을 물에 분산시킨 후 유산을 첨가하여 파이토스고신을 용해시키는 제1단계: 인지질을 용매에 용해시키는 제2단계: 상기 제1단계에 제조된 용액과 상기 제2단계에서 제조된 용액을 혼합하는 제3단계: 상기 제3단계서 형성된 혼합물을 유화하는 제4단계: 및 상기 제4단계에서 유화된 혼합물을 압출하는 제5단계를 포함하는 것을 특징으로 한다.

상기한 본 발명에 의한 파이토스펩고신 리포좀 조성물에 있어서, 상기 제1단계 파이토스펩고신은, 전체 리포좀 조성물 중 0.1 내지 10중량%인 것을 특징으로 한

상기한 본 발명에 의한 파이토스펩고신 리포좀 조성물에 있어서, 상기 제2단계 인지질은, 대두인지질 또는 난황 인지질 중의 천연 또는 수첨된 포스파티딜콜린 (phosphatidylcholine), 포스파티딜에탄올아민 (phosphatidylethanolamine), 포스파티이노시톨 (phosphatidylinositol), 포스파티딜세린 (phosphatidylserine), 스핑고미린 (sphingomyeline), 리소포스파티딜콜린 (lyso-phosphatidylcholine) 및 리소포스파티딜에탄올아민 (lyso-phosphatidylethanolamine)으로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상인 것을 특징으로 한다.

상기한 본 발명에 의한 파이토스핑고신 리포솜 조성물에 있어서, 상기 제2단계 인지질은, 전체 리포솜 조성물 중 2 내지 20중량%인 것을 특징으로 한다.

3기의 본 발명에 의한 리포솜 조성물에 있어서, 상기 2단계의 용매는 저급알코올과 다이올 및 그 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 것을 특징으로 한다.

4기의 본 발명에 의한 파이토스핑고신 리포솜 조성물에 있어서 상기 제2 단계의 용매는 전체 리포솜 조성물 중 1 내지 50중량%인 것을 특징으로 한다.

상기한 본 발명에 의한 파이토스핑고신 리포솜 조성물에 있어서, 상기 제4단계 200nm 이하의 구멍을 갖는 막을 통해 압출하는 것을 특징으로 한다.

또한, 본 발명에 의한 화장품 조성물은, 상기한 제조방법에 의해 제조된 파이토스핑고신 리포솜 조성물을 함유하는 것을 특징으로 한다.

상기한 화장품 조성물은, 상기 파이토스핑고신 리포솜 조성물을 전체 화장품 조성물 중 0.1 내지 20중량% 포함하는 것을 특징으로 한다.

이하, 본 발명에 대하여 더욱 상세히 설명한다.

본 발명에 의한 리포솜 조성물의 제조방법은, 파이토스핑고신을 유산을 이용하여 수용액상에 용해시키고 인지질은 용매에 용해하여 상기 제조된 각 두 상을 섞어 혼합하여 압출하는 방식으로 파이토스핑고신이 포함된 투명한 상태의 안정한 리포솜 제조하는 방법을 제공한다.

좀 더 구체적으로는, 파이토스핑고신을 전체 리포솜 조성물 중 0.1중량% 내지 중량%의 농도로, 보다 바람직하게는 0.5중량%에서 5중량%의 농도로 증류수에 첨가

여 온도를 70℃까지 승온시키면서 30 ~ 40분간 교반시킨다. 여기서, 파이토스핑고
의 함량이 전체 리포솜 조성물에 대하여 0.1중량% 미만이면 유효성분으로서의 효과
기대하기 어려우며, 10중량%를 초과하면 파이토스핑고신이 석출되는 문제가 있다.
러한 관점에서 0.5 내지 5중량%인 것이 더욱 바람직하다. 상기와 같이 파이토스핑
신을 물에 분산시키면 그 pH가 염기성이 되는데 pH를 낮추어 파이토스핑고신을 용
시키기 위해 유산(Lactic acid)를 서서히 첨가하여 용액의 pH를 중화시키면서 파이
스핑고신이 완전히 용해될 때까지 교반시킨다. 유산은 파이토스핑고신 1g당 0.2내
4g의 범위 내에서 첨가하는 것이 바람직하다. 유산의 양이 0.2g 미만이면 파이토
스핑고신이 용해되지 않으며 4g을 초과하면 pH가 너무 낮아지게 되기 때문이다.

상기와 같은 수용액 제조와 별도로, 인지질을 전체 리포솜 조성물 중 2-20중량%
농도로 용매에 용해시킨다. 인지질 함량이 2중량% 미만이면 파이토스핑고신이 안
화되지 않고 20중량%를 초과하면 용액의 점도가 지나치게 높아져 사용하기가 어렵
되기 때문이다. 이렇게 제조된 에틸 알코올 용액을 상기 파이토스핑고신 수용액과
 혼합하여 유효화한다. 유효화는 종래 리포솜 제조에 사용되는 통상의 방법을 이용할 수
다. 여기서, 인지질은 정제된 대두인지질 및 정제 난황 인지질을 사용한다. 대두인
지질 및 난황 인지질에는 포스파티딜콜린(phosphatidylcholine), 포스파티딜에탄올아
(phosphatidylethanolamine), 포스파티딜이노시톨(phosphatidylinositol), 포스파
티딜세린(phosphatidylserine), 스펅고미에린(sphingomyeline), 리소포스파티딜콜린
 lyso-phosphatidylcholine), 리소포스파티딜에탄올아민
 lyso-phosphatidylethanolamine 등이 포함되어 있다. 이때, 용매는 전체 리포솜 조
물 중 1-50중량% 범위에서 첨가하는 것이 바람직하다. 유효화된 리포솜 용액은 바람

하계는 0.2 μ m 이하로 2회 이상 압출시킴으로써 리포좀 크기를 100nm 이하로 유지함으로써 피부 침투를 용이하게 할 수 있다. 압출은 특정 크기의 구멍을 갖는 막을 가하에 통과시키는 것이다.

본 발명에 의한 파이토스핑고신 리포좀 조성물에서, 용매는 전체 리포좀 조성 중 1 내지 50중량%인 것이 바람직하다. 용매가 1중량% 이상이어야 인지질을 용해하기 용이하고, 50중량%를 초과할 경우 리포좀 조성물이 젤화하기 때문이다

본 발명에 의한 리포좀 조성물에서, 용매로서 사용되는 저급알코올의 예로서 에올, 프로판올, 부탄올 등을 들 수 있다. 바람직한 저급알코올로서는 에틸알코올을 수 있다.

본 발명에 의한 리포좀 조성물에서, 용매로서 사용되는 다이올의 예로서 에틸렌리콜, 프로필렌글리콜, 부틸렌글리콜 등을 들 수 있다. 바람직한 다이올로서는 3-부틸렌글리콜, 프로필렌글리콜 등을 들 수 있다.

본 명세서 내에서, 리포좀 조성물에 대한 설명 부분에서 성분의 함량으로 사용 "중량%"는 모두 전체 수용액 중 중량%를 의미하고, 화장품에 함유된 함량에 대해 용된 "중량%"는 전체 화장품 조성물 중의 중량%를 의미한다.

본 발명에 의한 리포좀 조성물은 파이토스핑고신을 일단 물에 용해시키고 이와 도로 인지질은 용매에 용해시킨 후 상기 두 용액을 혼합하는 점에 특징이 있다. 통 파이토스핑고신과 같은 지용성 물질은 용매 상에 용해시켜 왔으나, 파이

스핑고신은 그 특유의 성질로 인해 용매에 용해시키는 경우 수용상에서 점성을 나타내어 높은 점도로 인해 사용이 어렵게 되는 문제점이 있다. 또한, 파이토스핑고신 직접 용매에 용해시켜 안정화시키는 경우 리포솜 형태가 아닌 다른 형태의 상이 들어져서 안정화가 불가능하게 된다. 본 발명자들은 이러한 문제점을 발견하고, 상 문제점들을 해결하기 위해 파이토스핑고신을 물에 용해시키고 이와 별도로 인지질 용매에 용해시킨 후 상기 두 용액을 혼합하는 새로운 방법을 채택한 것이다.

이하, 본 발명의 일실시예를 들어 본 발명을 더욱 상세히 설명하나, 이는 예시인 목적에 불과할 뿐, 본 발명의 범위를 제한하고자 하는 의도는 아니다.

실시예

실시예1

증류수 93ml에 파이토스핑고신 분말 (㈜두산에서 DS-파이토스핑고신이라는 제품으로 시판중인 것) 1.35g을 첨가한 후 온도를 70℃ 정도로 서서히 승온시키면서 0rpm으로 교반하고, 여기에 유산 0.4g을 첨가하여 pH를 중화시키면서 파이토스핑고를 완전히 용해시켰다. 이와 별도로, 경제 대두 인지질 3g을 에틸 알코올 2g에 용시켰다. 상기 제조된 인지질 용액에 상기 파이토스핑고신이 용해되어 있는 증류수를 첨가하여 혼합한 후 초음파 처리를 하였다. 초음파 처리된 리포솜 용액을 0.1지 0.2μm로 압출을 2회 시행하여 평균입자크기 0.1μm의 투명한 파이토스핑고신 리포솜 용액을 얻었다.

상기에서 사용한 경제 대두 인지질의 조성은 아래와 같았다.

표 1]

분	중량%
스파티딜콜린	70-95
스파티딜에탄올아민	0-10
스파티딜이노시톨	0-2
소포스파티딜콜린	0-5

실시에2

증류수 93ml에 파이토스핑고신 (㈜두산에서 DS-파이토스핑고신이라는 제품으로 판중인 것) 1.35g을 첨가한 후 온도를 70℃ 정도로 서서히 승온시키면서 100rpm으로 교반하고, 여기에 유산 0.4g을 첨가하여 pH를 중화시키면서 파이토스핑고신을 완전히 용해시켰다. 이와 별도로, 경제 난황 인지질 3g을 에틸알코올 2g에 용해시켰다. 기 제조된 인지질 용액에 상기 파이토스핑고신이 용해되어 있는 증류수부를 첨가하여 혼합한 후 초음파 처리를 하였다. 초음파 처리된 리포솜 용액을 0.1 내지 0.2μm로 3출을 2회 시행하여 평균입자크기 0.1μm의 투명한 파이토스핑고신 리포솜 용액을 얻었다.

사용한 경제 난황 인지질의 조성은 아래와 같았다.

표 2]

분	중량%
스파티딜콜린	70-95
스파티딜에탄올아민	0-20
소포스파티딜콜린	0-3
소포스파티딜에탄올아민	0-5
방고미에린	0-5

실시예3

증류수 73ml에 파이토스펩고신 (㈜두산에서 DS-파이토스펩고신이라는 제품으로 판증인 것) 4g을 첨가한 후 온도를 70℃ 정도로 서서히 승온시키면서 100rpm으로 반하고, 여기에 유산 1g을 첨가하여 pH를 중화시키면서 파이토스펩고신을 완전히 해시켰다. 경제 대두 인지질 12g을 에틸알코올 10g에 용해시켰다. 상기 제조된 인지질 용액에 상기 파이토스펩고신이 용해되어 있는 증류수부를 첨가하여 혼합한 후 0bar에서 3회 고압 유화하였다. 고압 유화한 리포솜 용액을 0.1~0.2 μ m로 압출을 2회 시행하여 평균입자크기 70nm의 투명한 파이토스펩고신 리포솜 용액을 얻었다.

실시예4

증류수 73ml에 파이토스펩고신 (㈜두산에서 DS-파이토스펩고신이라는 제품으로 판증인 것) 4g을 첨가한 후 온도를 70℃ 정도로 서서히 승온시키면서 100rpm으로 반하고, 여기에 유산 1g을 첨가하여 pH를 중화시키면서 파이토스펩고신을 완전히 해시켰다. 부분적으로 수소첨가하여 불포화지방산을 올레인산으로 변환시킨 수소첨 경제 대두 인지질 12g을 에틸알코올 10g에 용해시켰다. 이렇게 제조된 인지질 용액에 상기 파이토스펩고신이 용해되어있는 증류수부를 첨가하여 혼합한 후 초음파 처리 하였다. 초음파 처리된 리포솜 용액을 0.1~0.2 μ m로 압출을 2회 시행하여 평균입

크기 50nm의 투명한 파이토스핑고신 리포솜 용액을 얻었다. 사용한 부분 수소첨가제 대두 인지질의 올레인산 함량은 50% 이상의 것을 사용하였다.

실시예 5

증류수 73ml에 파이토스핑고신 (대두산에서 DS-파이토스핑고신이라는 제품으로 판중인 것) 4g을 첨가한 후 온도를 70℃ 정도로 서서히 승온시키면서 100rpm으로 반하고, 여기에 유산 1g을 첨가하여 pH를 중화시키면서 파이토스핑고신을 완전히 해시켰다. 수소첨가 경제 대두 인지질 12g을 에틸 알코올 10g에 용해시켰다. 이렇게 제조된 인지질 용액에 상기 파이토스핑고신이 용해되어 있는 증류수부를 첨가하여 혼합한 후 초음파 처리하였다. 초음파 처리된 리포솜 용액을 0.1-0.2μm로 압출을 2시행하여 평균입자크기 100nm의 반투명한 파이토스핑고신 리포솜 용액을 얻었다. 수소첨가 대두 인지질은 불포화지방산이 거의 없고 포화지방산이 거의 대부분인 인지질을 사용하였다.

실시예 6

증류수 73ml에 파이토스핑고신 4g을 첨가한 후 온도를 70℃ 정도로 서서히 승온시키면서 100rpm으로 교반하고, 여기에 유산을 1g 첨가하여 파이토스핑고신을 완전히 용시켰다. 경제 대두 인지질 12g 을 1,3-부틸렌 글리콜(butylene glycol) 10g에 용시켰다. 상기 제조된 인지질 용액에 상기 제조된 파이토스핑고

이 용해되어 있는 증류수부를 첨가하여 혼합한 후 300bar에서 3회 고압 유화 하였
고, 고압 유화한 리포솜 용액을 0.1~0.2 μ m로 압출을 2회 시행하여 평균입경이 60nm
투명 파이토스핑 고신 리포솜 용액을 얻었다.

실시예 7

증류수 53ml에 파이토스핑고신 4g을 첨가한 후 온도를 70℃ 정도로 서서히 승온시키
서 100rpm으로 교반하고, 여기에 유산을 2g 첨가하여 파이토스핑고신을 완전히 용
시켰다. 정제 대두인지질 12g을 1,3-부틸렌 글리콜 30g에 용해시켰다. 상기 인지
질 용액에 상기 파이토스핑고신이 용해되어 있는 증류수부를 첨가하여 혼합한 후 초
파 처리를 하였다. 초음파 처리된 리포솜 용액을 0.1~0.2 μ m로 압출을 2회 시행하
여 평균입경이 50nm인 투명 파이토스핑고신 리포솜 용액을 얻었다.

실시예 8

증류수 58ml에 파이토스핑고신 4g을 첨가한 후 온도를 70℃ 정도로 서서히 승온시
면서 100rpm으로 교반하고, 여기에 유산을 1g 첨가하여 파이토스핑고신을 완전히
용해시켰다. 정제 대두인지질 12g을 프로필렌글리콜(propylene glycol) 25g에 용해
시켰다. 상기 인지질 용액에 파이토스핑고신이 용해되어 있는 증류수부를 첨가하여
혼합한 후 초음파 처리를 하였다. 초음파 처리된 리포솜 용액을 0.1~0.2 μ m로 압출을
2회 시행하여 평균입경이 50nm의 투명 파이토스핑고신 리포솜 용액을 얻었다.

비교예1

파이토스펑고신 분말 (㈜두산에서 DS-파이토스펑고신이라는 제품으로 시판중인)
1.35g, 정제 대두 인지질 3g을 에틸 알코올 3.5g에 용해시켰다. 상기 제조된 용액에 증류수 93ml을 첨가한 후 초음파 처리를 하였다. 초음파 처리된 리포솜 용액을 1 내지 0.2 μ m로 압출을 2회 시행하고자 하였다. 그러나, 상기 방법으로 제조된 용액의 압출과정이 진행되지않는 문제점이 발생하였다.

<시험예1 : 파이토스펑고신 리포솜 조성물의 현탁도 관찰>

본 발명자들은 본 발명에 의한 리포솜 조성물 및 그 리포솜 조성물을 함유하는 화장품 조성물의 투명도를 알아보기 위하여, 현탁도 관찰을 수행하였다.

도 1은 상기 실시예3에 의해 제조된 파이토스펑고신 리포솜 조성물의 관찰 결과이다. 도 1에 나타난 바와 같이, 인지질 고유의 색상을 띠는 투명 용액을 나타내는 것을 알 수 있다.

도 2는 하기 시험예3의 제형 2에 의한 화장품 조성물의 관찰 결과이다. 도 2에 나타난 바와 같이, 리포솜 조성물을 희석하여 화장품 조성물로 제조한 경우 청색 빛나는 반투명 용액이 되는 것을 알 수 있다.

<시험예2 : 파이토스펑고신 리포솜의 안정성 실험>

상기 실시예1 내지 실시예8의 방법에 따라 제조된 리포솜 용액을 고농도 파이토스펑고신 리포솜 용액 상태 및 증류수에 약 10배 정도 희석하여 상온에 보관하면서

간이 경과함에 따른 입자 크기변화 및 침전형성을 조사하였다. 그 결과는 하기 표 2에 나타내었다. 하기 표의 입자 크기의 단위는 nm이다. 하기 표에서 1은 고농도 포름 용액 상태, 2는 희석 상태이다.

표 3]

표 3 시간	실시예 1		실시예 2		실시예 3		실시예 4		실시예 5		실시예 6		실시예 7		실시예 8	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
32	100	87	117	42	84	53	99	94	101	66	78	44	65	57	78	
86	105	85	119	39	84	51	86	93	110	61	86	47	68	58	82	
99	108	84	120	45	79	51	86	92	111	59	79	48	68	54	85	
104	111	85	126	52		52				60	82	53	67	57	82	
100	109	88	128	56	88	51	88			82	85	47	77	60	85	

상기 표에 나타난 바와 같이, 본 발명에 의한 제조방법에 따라 제조된 파이토스 고신 리포좀 용액은 파이토스펩고신이 1.35 및 4중량% 포함된 리포좀 상태에서 시 이 경과함에 따라 리포좀의 크기에 큰 변화없이 침전형성도 없이 안정한 상태를 유 하였다. 그러나, 이에 반하여, 파이토스펩고신을 직접 용매에 넣고 용해시킨 경우 (교예1), 시료1의 경우에는 압출과정을 수행할 수 없어 실제 사용에 부적합한 것으 나타났다.

<시험예 3: 파이토스펩고신 리포좀의 스킨제형에서의 안정성 실험>

상기 실시예3 및 실시예7에 따라 제조된 파이토스펩고신 4중량%를 포함한 리포 용액과 이를 스킨 제품에 최종 파이토스펩고신 농도가 0.5%가 되도록 희석시킨 수

액의 시간이 경과함에 따른 크기와 침전상태, 저온에서 보관시의 크기와 침전상태
 토대로 스킨제형에서의 파이토스펑고신 리포솜의 안정성을 조사하였다.

본 시험에서 사용한 스킨제형은 아래와 같다. 단위는 중량%이다.

표 4]

	제형 1	제형 2
상부		
리세린	4	4
3-부틸렌글리콜	2	2
라보린	0.1	0.1
-판테놀	0.1	0.1
TA	0.01	0.01
>-he		0.5
모마인		0.5
100		0.1
코올부		
합알코올	6	6
M	0.15	0.15
연활정제	0.2	0.2
qs		0.1
재수	to 100	to 100

파이토스펑고신 함유 리포솜의 스킨 제형에서의 시간에 따른 크기 변화를 측정

결과는 다음과 같다. 하기 단위는 nm이다.

표 5]

표 1.관기 일)	4% 파이토스펑고신 리포 솜				0.5% 파이토스펑고신 리포솜 제형 1				0.5% 파이토스펑고신 리포솜 제형 2			
	실시예3 (에탄올)		실시예7 (부틸렌글리 콜)		실시예3 (에탄올)		실시예7 (부틸렌글 리콜)		실시예3 (에탄올)		실시예7 (부틸렌글리 콜)	
	4	상온	4	상온	4	상온	4	상온	4	상온	4	상온
	76	76	44	44	52	52	46	46	38	38	52	52
	75	75	48	47	73	77	51	52	76	78	51	53
	75	75	46	48	75	78	49	50	75	79	51	53
	76	74	46	53	71	79	49	53	73	78	52	53
5	75	75	45	47	76	74	52	57	79	79	51	54

상기 표에 나타난 바와 같이, 파이토스펩고신이 4중량* 포함된 리포솜의 경우 물 추출물 포함 여부에 따른 두 가지 스킨제형 모두에서 파이토스펩고신의 효과를 수 있는 0.5 중량*의 농도에서 크기변화 및 침전없이 안정성을 유지하였다.

파이토스펩고신을 유산 등의 산만을 이용하여 용해시킨 경우 저온 보관 및 시간 경과함에 따라 파이토스펩고신이 재결정화 되는 반면에, 이를 본 발명에서와 같이 리포솜에 포함시켜 안정화시키면 저온 보관이나 시간이 경과함에도 불구하고 투명한 상태의 수용액이나 투명한 젤상태로 유지된다.

또한, 리포솜으로 안정화된 파이토스펩고신은 장기간 보관시나, 저온보관시 침이 발생하지않고, 초기의 크기를 유지하는 안정성을 보인다. 또한 고농도의 파이토스펩고신을 희석한 경우에도 안정한 리포솜을 유지하면서 침전없이 투명한 상태로 유지되는 안정성을 보인다.

발명의 효과]

상기 살펴본 바와 같이, 본 발명의 방법으로 제조된 파이토스펩고신 리포솜 조물은 항균, 항염증, 피부재생 등의 파이토스펩고신 고유의 기능을 유지하면서 화장에 고농도로 사용할 수 있어 사용상의 편리성을 제공할 뿐 아니라, 장기간 보관이 저온보관에서 발생할 수 있는 파이토스펩고신의 침출현상을 제거한 안정성을 보유

리포솜 용액을 제공할 수 있다. 또한, 본 발명에 사용되는 인지질은 라멜라를 형성하여 피부보습에 효과가 있는 물질이기 때문에, 본 발명에 의한 제조방법으로 제조된 리포솜 조성물을 화장품 조성물에 이용시 파이토스핑고신 고유의 기능 외에 보습능이 강화되는 효과가 있다. 또한, 스킨 제형 등에 희석시 투명 또는 반투명의 용액을 형성하여 현재까지 파이토스핑고신의 용해도 문제로 사용되지 못했던 스킨, 에스 등 수용성 화장품제형에 쉽게 적용할 수 있으며, 파이토스핑고신 파우더를 사용하던 기존의 크림 제품 등에도 손쉽게 적용할 수 있다는 장점을 가지고 있다. 본 발명에서 제조된 파이토스핑고신 리포솜은 그 크기가 100nm 미만으로 피부에 적용시 표면에 도포형식이 아닌 피부내부로 침투가 용이하여 파이토스핑고신의 전달체로서의 역할도 부가할 수 있다는 장점도 있다.

특허청구범위]

요구항 1]

파이토스핑고신을 물에 분산시킨 후 유산을 첨가하여 파이토스핑고신을 용해시
는 제1단계;

인지질을 용매에 용해시키는 제2단계;

상기 제1단계에서 제조된 용액과 상기 제2단계에서 제조된 용액을 혼합하는 제3
계;

상기 제3단계에서 형성된 혼합물을 초음파 처리 또는 유화하는 제4단계; 및
상기 제4단계에서 처리 또는 유화된 혼합물을 압출하는 제5단계를 포함하는 것
특징으로 하는 파이토스핑고신 리포솜 조성물의 제조방법.

요구항 2]

제1항에 있어서,

상기 제1단계의 파이토스핑고신은,

전체 리포솜 조성물 중 0.1 내지 10중량%인 것을 특징으로 하는 파이토스핑고신
리포솜 조성물의 제조방법.

요구항 3]

제1항에 있어서,

상기 제2단계의 인지질은, 대두인지질 또는 난황 인지질 중의 천연 또는 수첨된
스파티딜콜린 (phosphatidylcholine), 포스파티딜에탄올아민
hosphatidylethanolamine), 포스파티딜이노시톨 (phosphatidylinositol), 포스파티

세틴 (phosphatidylserine) , 스퍼고미에틴 (sphingomyeline) , 리소포스파티딜콜린
r
yso-phosphatidylcholine) 및 리소포스파티딜에탄올아민
yso-phosphatidylethanolamine)으로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상인 것을
징으로 하는 파이토스핑고신 리포솜 조성물의 제조방법.

꺽구항 4]

제1항에 있어서,
상기 제2단계의 인지질은, 전체 리포솜 조성물 중 2 내지 20중량%인 것을 특징
로 하는 파이토스핑고신 리포솜 조성물의 제조방법.

꺽구항 5]

꺽 1항에 있어서, 상기 제2단계의 용매는, 저급알코올, 다이올류 및 그 혼합물로 이
어진 군으로부터 선택된 것을 특징으로 하는 수용성 파이토스핑고신 리포솜 조성
의 제조방법.

꺽구항 6]

꺽 5항에 있어서, 상기 용매의 양은 전체 조성물 중량에 대해서 1 내지 50 중량%
을 특징으로 하는 수용성 파이토스핑고신 리포솜 조성물의 제조방법.

꺽구항 7]

제1항에 있어서, 상기 제5단계는 200nm 이하의 구멍을 갖는 막을 통해 입출하는
을 특징으로 하는 파이토스핑고신 리포솜 조성물의 제조방법.

구항 8)

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 따른 제조방법에 의해 제조된 파이토스핑고

리포솜 조성물을 함유하는 것을 특징으로 하는 화장품 조성물.

구항 9)

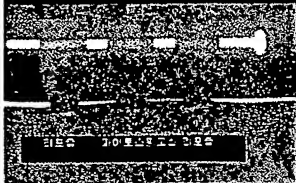
제8항에 있어서,

상기 화장품 조성물은, 상기 파이토스핑고신 리포솜 조성물을 전체 화장품 조성

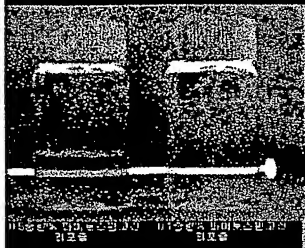
중 1 내지 20중량% 포함하는 것을 특징으로 하는 화장품 조성물.

【写真】

1)



2)



4-1-1

BEST AVAILABLE COPY

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/KR04/002920

International filing date: 11 November 2004 (11.11.2004)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: KR
Number: 10-2004-0088891
Filing date: 03 November 2004 (03.11.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 22 November 2004 (22.11.2004)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse